

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **61030591 A**(43) Date of publication of application: **12.02.86**

(51) Int. Cl. **C07F 9/58**
A61K 31/66
A61K 31/66

(21) Application number: **59151782**(22) Date of filing: **20.07.84**(71) Applicant: **NISSAN CHEM IND LTD**

(72) Inventor: **SETO KIYOTOMO**
TANAKA SAKUYA
SAKOTA RYOZO

(54) **DIHYDROPYRIDINE-5-PHOSPHONATE
 DERIVATIVE**

COPYRIGHT: (C)1986,JPO&Japio

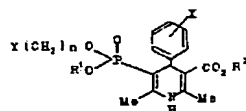
(57) Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I [X is H, nitro, trifluoromethyl, or halogen; Y is cyano, 1W6C alkoxy, or -N(R³)(R⁴) (R³ and R⁴ are H, 1W6C alkyl, or aralkyl); R¹ is 1W6C alkyl; R² is 1W6C alkyl, 1W6C 2-alkoxyethyl, or -CH₂CH₂N(R⁵)(R⁶) (R⁵ and R⁶ are as shown for R³ and R⁴); n is 2W6] and its salt.

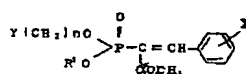
EXAMPLE: O-Cyanoethyl-O'-methyl 3-methoxycarbonyl-1, 4-dihydro-2, 6-dimethyl-4-(2-chlorophenyl)-pyridine-5-phosphonate.

USE: Having an inhibitory action on contraction of smooth muscle and cardiac muscle caused by Ca antagonism, and a remedy for coronary diseases, cerebral diseases, and hypertension.

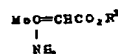
PREPARATION: A phosphonate derivative shown by the formula II is reacted with a compound shown by the formula III in an inert solvent preferably at 60W 140°C for 5W20hr.



I



II



III

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑬ 公開特許公報(A)

昭61-30591

⑫ Int. Cl.⁴

C 07 F 9/58
A 61 K 31/66

識別記号

ABU
ADD

庁内整理番号

7327-4H
6664-4C
6664-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)2月12日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全11頁)

⑮ 発明の名称 ジヒドロピリジノン-5-ホスホネート誘導体

⑯ 特 願 昭59-151782

⑰ 出 願 昭59(1984)7月20日

⑱ 発 明 者 瀬 戸 淨 智 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

⑲ 発 明 者 田 中 作 彌 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物化学研究所内

⑳ 発 明 者 迫 田 良 三 船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉑ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

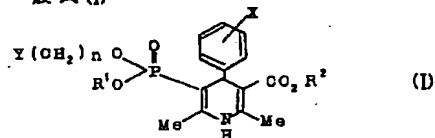
明 細 書

1. 発明の名称

ジヒドロピリジノン-5-ホスホネート誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



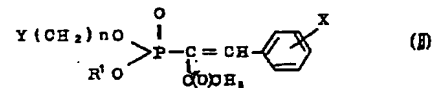
「式中、Xは、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子を意味し；Yはシアノ基、炭素数1ないし6の、直鎖のまたは分枝した低級アルコキシ基または-N(R³)(R⁴)(R⁵, R⁶は、お互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、炭素数1ないし6の低級アルキル基またはアラルキル基を意味する。)を意味し；R¹は炭素数1ないし6の、直鎖のまたは分枝したアルキル基を意味し；R²は炭素数1ないし6の、直鎖のまたは分枝

したアルキル基、炭素数1ないし6の、直鎖のまたは分枝した2-低級アルコキシエチル基または-CH₂CH₂N(R³)(R⁴)(R⁵, R⁶は、上述のR³, R⁴と同意味であり、お互いに同一または相異なる。)を意味し；nは2-6の整数を意味する。」で表される化合物および塩形成能のある一般式(I)で表される化合物の薬理的に許容される塩。

(2) 特許請求の範囲第(1)項記載の化合物を含有することを特徴とする降圧剤。

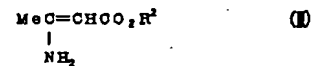
(3)

一般式(II)



「式中、X、Y、R¹およびnは上述の一般式(I)の説明と同意味である。」で示されるホスホネート誘導体と

一般式(III)



〔式中、 R^1 は上述の一般式(I)の説明と同意味である。〕で示される化合物を反応させることを特徴とする一般式(I)で示される化合物の合成法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新しいタイプのカルシウム拮抗作用による降圧作用を有する1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホン酸ジエステル、その製造法およびその降圧剤に関する。

(従来の技術)

1,4-ジヒドロビリジン類は、カルシウム拮抗作用により、平滑筋および心筋の収縮を抑制させるので、冠疾患、脳疾患、高血圧症および不整脈の治療に使用できることが知られている(A. Fleckenstein, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149~166 (1977) 参照)。しかし、既存薬または開発中の1,4-ジヒドロビリジン類は、3,4位がカルボン酸エステル基によって置換されたものが大部分である。

ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体

については、数件の文献に記載があるが、それらは本発明の構成を予測させるものではない。即ち、ユー・アイ・ラズモフ(A. I. Rasumov)らは、ジヒドロビリジン-4-アルキル-5-ホスホネート誘導体を合成し[ズルナル・オブ・ツチエイ・キミー(Zh. Obshch. Khim.) 47, 1190~1191 (1977) および ibid, 51, 547~552 (1981)], また、フォン・ケイ・イスライプ(Von K. Issleib)らは、ジヒドロビリジン-4-アリル-5-ホスホネート誘導体[さらに具体的には、ジエチル 2,6-ジメチル-4-フェニル-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネートおよびジエチル 2,6-ジメチル-4-(4-メトキシフェニル)-3-エトキシカルボニル-1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネートの2種類のみの1,2-ジヒドロビリジン-4-アリル-5-ホスホネートである。]を合成[ジャーナル・ヒュール・プラクティシエ・ヒュミー(J. Prakt. Chem.) 318巻,

207~220 (1976)]しているが、いずれの文献にも薬理活性を予測させる記載はない。また、日本特許公開公報：特開昭58-26872号には、1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体の強心的作用の記載があるが、この特許出願の明細書には、1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体を具体的に合成した実施例の記載または具体的に試験した生理活性試験例の記載がない。

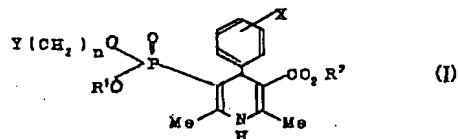
(発明が解決しようとする問題点、本発明化合物の作用)

本発明者らは1,4-ジヒドロビリジン-5-ホスホネートのホスホン酸エステル部のアルキル鎖にヘテロ原子を導入するとその活性が著しく高まることを発見した。

さらに、これらの化合物は、既存の1,4-ジヒドロビリジン誘導体より効果が持続的であり、ほとんど心悸亢進を伴わないという治療学上きわめて有用な特徴を有することを見出し、本発明を完成した。

(問題点を解決するための手段)

本発明化合物は、一般式(I)

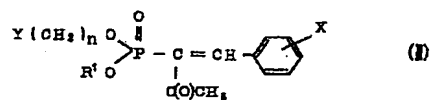


〔式中、 X は、水素原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基あるいはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等のハロゲン原子を意味し； Y はシアノ基、炭素数1ないし6の、直鎖のまたは分枝した低級アルコキシ基または $-N(R^3)(R^4)$ [R^3, R^4 は、お互いに同一または相異なり、それぞれ、水素原子、炭素数1ないし6の低級アルキル基またはアラルキル基を意味する。]を意味し； R^1 は炭素数1ないし6の、直鎖のまたは分枝したアルキル基を意味し； R^2 は、炭素数1ないし6の、直鎖のまたは分枝した2-低級アルコキシエチル

基または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ (R^3, R^4 は、上述の R^1, R^2 と同意義であり、お互いに同一または相異なる。) を意味し; n は 2-6 の整数を意味する。] で表される化合物および塩形成能のある一般式 (I) で表される化合物の薬理学的に許容される塩である。

なお、一般式 (I) で示される化合物には、光学異性体やジアステレオマー等が存在するが、本発明はこれら異性体およびこれらの異性体の塩形成能のある化合物の薬理学的に許容される塩も包含する。

また、本発明は一般式 (I) で示される本発明化合物の製造法に関するものである。即ち、
一般式 (I)



[式中、 $\text{X}, \text{Y}, \text{R}^1$ および n は上述の一般式 (I) の説明と同意義である。] で示されるホスホネート誘導体と

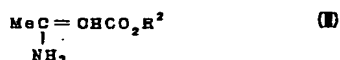
などのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリルなどのニトリル系溶媒、DAM、DMF、N-メチルピロリドンなどのアミド系溶媒、DMBO やスルホランなどのスルホキシド系溶媒、酢酸エチルやブチロラクトンなどのエステル系溶媒の他にピリジンなども利用することが可能である。

反応は、室温-200℃の間、好ましくは60-140℃の間で、1時間-100時間、好ましくは5時間-20時間加熱することによって行なわれる。

本発明化合物は、上述のようにカルシウム拮抗作用による平滑筋および心筋の収縮抑制作用があるので、冠動脈の冠疾患、脳疾患、高血圧症の治療に有用である。

本発明化合物を、上記治療の目的に使用する場合、この種のジヒドロピリジン類と、薬学的に、または獣医学的に許容可能な希釈剤または担体とからなる薬学的または獣医学的組成物に

一般式 (II)



[式中、 R^2 は上述の一般式 (I) の説明と同意義である。] で示される化合物を不活性溶媒中で反応させると一般式 (I) で表わされるジヒドロピリジン-5-ホスホネート誘導体を得ることができる。

一般式 (II) で示される原料化合物は既知の技術を応用することによってβ-ケトホスホネート誘導体とアルデヒドとの反応から得ることができ、一般式 (II) で示される原料化合物は、対応するカルボニル化合物とアンモニアとの反応で容易に得られる。原料化合物 (II) は対応するカルボニル化合物とアンモニアを混合することで反応系内で生成させてもよく、必ずしも単離する必要はない。

不活性溶媒とは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール系溶媒、1,2-ジメトキシエタン、THF

形成される。

これらの組成物は経口投与に適した形態たとえば錠剤またはカプセル剤、経皮投与に適した形態たとえば軟膏または湿布剤、吸入剤に適した形態たとえばスプレーに適したエアロゾルまたは溶液、非経口投与に適した形態たとえば注射剤として使用するのに適した無菌の水溶液剤、または肛門または膣、直腸等内に使用するのに適した坐剤の形で使用することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、全組成物の重量に対して、本発明化合物を約0.1-99.5%、好ましくは約0.5-9.5%を含有する。

本発明化合物にまたは本発明化合物を含有する組成物に加えて、他の薬学的にまたは獣医学的に活性な化合物を含ませることができる。

また、これらの組成物は本発明化合物の複数を含ませることができる。

本発明化合物を含有する薬物の1日当りの投与量は、治療する症状の種類と程度および個人

差(年齢、性別、感受性等)によって差がある。静脈内投与による1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.0001~1.0mg、好ましくは0.0005~1.0mgである。経口投与および経皮投与による1日当りの投薬量は同様に、体重1kg当り活性成分0.001~1.0mgである。また、腫瘍、直腸等内に¹⁴C標識の形で投与する場合の1日当りの投薬量は、体重1kg当り活性成分0.001~2.00mg、好ましくは0.005~1.00mgである。吸入剤の活性成分の含有量は0.1~1.0%好ましくは0.1~2%である。これら1日当りの投薬量を必要に応じて、1日当り2回以上に分けて投与することができる。

本発明化合物を含有する上記組成物は、常法で製造することができ、かつ常用の賦形剤を配合することができる。

(実施例(実施例、試験例、製剤例))

以下に本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに制限されるものではない。

O'-アルキル α-アセチル-(置換ステリル)-ホスホネートを用いて実施例1と同様な方法で実施例2~8の化合物を得た。

実施例2 O'-シアノエチル-O'-エチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(5-ニトロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

収率 81%, 黄色針状晶

mp 168~170°C

MS, m/e (強度比) 327(100) 432(12, M⁺)

NMR(CDCl₃): δ 8.2~6.7(5H, m), 4.8(1H, d, J=10 Hz), 4.2~3.3(4H, m), 3.6(3H, s), 2.8~2.0(8H, m), 1.4~0.9(3H, m)

実施例3 O'-シアノエチル-O'-エチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネート

収率 76%, 黄色半固体

MS, m/e (強度比) 276(15) 327(100) 403(5)

438(3, M⁺)

実施例1 O'-シアノエチル-O'-メチル

3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

O'-シアノエチル-O'-メチル α-アセチル-(2-クロロステリル)-ホスホネート 1.47g, 2-アミノクロトン酸メチル 0.69g をトルエン1.0mlに溶解し5.5時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶離した。目的物を含むフラクションを集め、溶媒を減圧下留去して表題化合物を得た。

収率 145% (収率76%), 黄色半固体

MS, m/e (強度比) 260(10) 313(100)

424(4, M⁺)

NMR(CDCl₃): δ 7.5~6.8(4H, m), 6.1(1H, broad),

5.1(1H, d, J=10Hz), 4.5~3.6(2H, m), 3.6(5/2

H, d, J=12Hz), 3.5(3H, s), 3.1(3/2H, d, J=

12Hz), 2.6(1H, t, 7Hz), 2.5(7H, m)

実施例2~8 対応するO'-シアノエチル-

NMR(CDCl₃): δ 7.7~6.8(4H, m), 6.5(1H, broad),

5.2(1H, d, J=10Hz), 4.4~3.5(4H, m), 3.6(3H, s), 2.8~2.2(8H, m), 1.6~0.9(3H, m)

実施例4 O'-シアノエチル-O'-ヘキシル

3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(5-ニトロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネート

収率 64%, 黄色結晶

mp 153~155°C

MS, m/e (強度比) 383(100) 488(20)

505(5, M⁺)

NMR(CDCl₃): δ 8.5~7.2(4H, m), 6.5(1H, broad),

4.9(1H, d, J=10Hz), 4.1~3.4(4H, m)

3.6(3H, s), 2.7~2.5(8H, m), 1.9~0.4(11H, m)

実施例5 O'-シアノエチル-O'-ヘキシル

3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-ピリジン-5-ホスホネート

収率 78%, 黄色半固体

MS, m/e (強度比) 383(100) 466(10)

528 (2, M⁺)

NMR(CDCl₃): δ 7.8~7.2 (4H, m), δ 5 (1H, broad),
5.3 (1H, d, J=10Hz), 4.5~3.5 (4H, m), 3.6 (3H, s),
2.9~2.1 (8H, m), 1.9~0.6 (11H, m)

実施例 6 O-シアノエチル-O'-ヘキシ

3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-
2,6-ジメチル-4-(3-クロロフェニル)-
-ピリジン-5-ホスホネート

収率 91%, 無色針状晶

mp 110~120℃

MS, m/e (強度比) 585 (100) 494 (2, M⁺)NMR(CDCl₃): δ 7.7~7.0 (4H, m), δ 6.9 (1H, broad),

4.7 (1H, d, J=10Hz), 4.2~3.5 (4H, m),

3.6 (3H, s), 2.8~2.1 (8H, m), 1.9~0.6 (11H, m)

実施例 7 O-シアノエチル-O'-ヘキシ

3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-
2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-
-ピリジン-5-ホスホネート

収率 66%, 黄色油状物

MS, m/e (強度比) 583 (100) 459 (10)

2-アミノクロトン酸β-(N-ベンジル-N-
-メチルアミノ)エチル0.74gをトルエン5
mlに溶解し, 10時間還流した。減圧下で溶媒
を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーに付し, 酢酸エチルで溶離した。目的
物を含むフラクションを集め溶媒を減圧下留去
して得た残渣を酢酸エチルから再結晶して淡黄
色針状晶を得た。

収量 0.89g (収率55%)

mp 116-117℃

MS, m/e (強度比) 154 (80) 147 (100)

404 (5)

NMR(CDCl₃): δ 8.2~7.2 (4H, m), 7.2 (5H, s),

6.6~6.4 (1H), 4.9 (1H, d, J=10Hz), 4.5~3.6

(6H, m), 3.5 (2H, s), 2.8~2.1 (10H, m),

2.2 (3H, s), 1.4~1.0 (3H, m)

実施例 10~11

対応するO-シアノエチル-O'-ヘキシ
α-アセチル-(置換ステリル)-ホスホネ-
トを用いて実施例9と同様な方法で実施例10,

494 (2, M⁺)NMR(CDCl₃): δ 7.5~6.8 (4H, m), δ 5 (1H, broad),

5.1 (1H, d, J=10Hz), 4.4~3.4 (4H, m), 3.6

(3H, s), 2.9~2.1 (8H, m), 1.9~0.6 (11H, m)

実施例 8 O-シアノエチル-O'-セチル

3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-
2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-
-ピリジン-5-ホスホネート

収率 69%, 黄色油状物

MS, m/e (強度比) 525 (100) 599 (7) 634 (2, M⁺)NMR(CDCl₃): δ 7.5~6.7 (5H, m), 5.1 (1H, d, J=10Hz),

4.5~3.1 (4H, m), 3.6 (3H, s), 2.9~2.0 (8H, m),

2.0~0.6 (3H, m)

実施例 9 O-シアノエチル-O'-エチル

3-(β-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)
エトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-2,6-
ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-ピリジ
ン-5-ホスホネートの合成

O-シアノエチル-O'-エチル α-アセチル
-(3-ニトロステリル)-ホスホネート1g,

11の化合物を得た。

実施例 10 O-シアノエチル-O'-ヘキシ
3-(β-(N-ベンジル-N-メチルア
ミノ)エトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-
2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-
-ピリジン-5-ホスホネート

収率 29%, 黄色油状物

MS, m/e (強度比) 144 (90) 147 (100)

404 (2)

NMR(CDCl₃): δ 8.3~7.0 (10H, m), 4.9 (1H, d, J=10
Hz), 4.4~3.4 (6H, m), 3.5 (2H, s), 2.9~2.1 (10H,
m), 2.2 (3H, s), 1.8~0.6 (11H, m)

実施例 11 O-シアノエチル-O'-ヘキシ
3-(β-(N-ベンジル-N-メチルア
ミノ)エトキシカルボニル)-1,4-ジヒドロ-
2,6-ジメチル-4-(2-クロロフェニル)-
-ピリジン-5-ホスホネート

収率 56%, 黄色油状物

MS, m/e (強度比) 144 (75) 147 (100)

369 (15)

NMR(ODCl_3): δ 7.6~7.0 (9H, m), δ 3 (1H, broad),

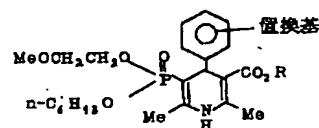
5.2 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.5~3.5 (6H, m), 3.5 (2H, s), 2.9~2.1 (10H, m), 2.2 (3H, s), 1.8~1.6 (11H, m)

実施例2 0-メトキシエチル-O'-ヘキシ
ル 5-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ
-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)
-ピリジン-5-ホスホネートの合成

0-メトキシエチル-O'-ヘキシル α -ア
セチル-(3-ニトロステリル)-ホスホネ
ート0.88g, 2-アミノクロトン酸メチル0.25
gをトルエン20mlに溶解し20時間還流した。

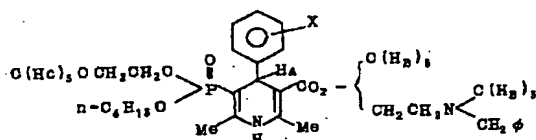
減圧下で溶媒を留去して残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーに付し、10%エタノ
ール-酢酸エチルで溶離した。目的物を含むフ
ラクションを集め溶媒を減圧下留去して表題化
合物0.59gを得た。同様にして実施例15~
19の化合物を得た。収率、物性を表1に、ス
ペクトルデータを表2に記載した。

表1. 実施例12~19の化合物と収率・物性



実施例番号	置換基	R	収率 (%)	物性	mp
12	m-NO ₂	Me	54	黄色結晶	150~154°C
13	o-OPh	Me	54	黄色油状物	
14	m-OMe	Me	68	"	
15	o-OMe	Me	49	"	
16	m-NO ₂	CH ₂ CH ₂ N<Me, Ph	56	"	
17	o-OPh	Me	57	"	
18	m-OMe	Me	72	"	
19	o-OMe	Me	59	"	

表2. 実施例12~19の化合物のスペクトルデータ

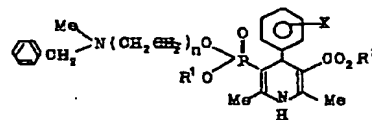


実施例 番号	NMR スペクトル (ODCl_3)			MS スペクトル		
	δ H _A	δ H _B	δ H _C	m/e (強度比)		
12	4.89	3.65	3.34, 3.24	44 (100)	388 (90)	493 (42) 510 (5M ⁺)
13	5.26	3.53	3.32, 3.22	510 (35)	388 (100)	535 (5, M ⁺)
14	4.74	3.62	3.34, 3.27	354 (31)	387 (100)	499 (4, M ⁺)
15	5.19	3.60	3.38, 3.21	320 (100)	388 (92)	462 (77) 499 (3, M ⁺)
16	4.90	2.20	3.32, 3.26	154 (55)	147 (100)	654 (6, M ⁺)
17	5.55	2.20	3.34, 3.17	154 (68)	147 (100)	374 (17) 666 (4, M ⁺)
18	4.76	2.22	3.33, 3.27	154 (46)	147 (100)	374 (14) 652 (15, M ⁺)
19	5.14	2.15	3.28, 3.17	147 (100)	574 (55)	484 (27) 652 (27, M ⁺)

実施例20 O-β-(^{CN}ベンジル-N-メチル-アミノ)エチル-O'-メチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-フェニル-ピリジン-5-ホスホネートの合成

O-β-(N-ベンジル-N-メチル-アミノ)エチル-O'-メチル α-アセチルステリルホスホネート1.0g, 2-アミノクロトン酸メチル0.4gをトルエン20mlに溶解し, 10時間還流した。減圧下で溶媒を留去して残査をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し, 50%ヘキサン-酢酸エチル~100%酢酸エチルで低極性物を溶出させたのち10%エタノール-酢酸エチルで目的物を溶離した。目的物を含むフラクションを集め溶媒を減圧下留去して表題化合物0.65gを得た。同様にして実施例21~39の化合物を得た。収率及び物性を表5にスペクトルデータを表4に記載した。

表5. 実施例20~39の化合物と収率・物性

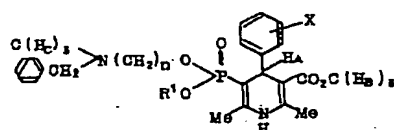


実施例 番号	n	X	R ¹	R ²	収率 (%)	物 性
20	2	H	Me	Me	52	黄色油状物
21	"	m-NO ₂	"	"	7	黄色結晶*
22	"	o-CF ₃	"	"	8	黄色油状物
23	"	m-Cl	"	"	12	"
24	"	o-Cl	"	"	22	"
25	"	"	"	i-Pr	7	"
26	3	H	"	Me	18	"
27	"	m-NO ₂	"	"	20	淡黄色針状晶**
28	"	o-CF ₃	"	"	19	黄色油状物
29	"	m-CF ₃	"	"	23	"
30	"	o-Cl	"	"	40	"
31	"	m-Cl	"	"	45	"

実施例 番号	n	X	R ¹	R ²	収率 (%)	物 性
32	3	o-Cl	Me	Bt	25	黄色油状物
33	6	o-CF ₃	"	Me	5	"
34	"	o-Cl	"	"	15	"
35	"	m-Cl	"	"	14	"
36	2	o-OPh	"	i-Pr	15	"
37	"	"	"	CH ₂ CH ₂ OBud	14	"
38	"	"	n-Bu	Me	17	"
39	"	"	n-Hex	"	12	"

* mp 117~117.5℃ ** mp 108~109℃

表 4. 実施例 20~39 の化合物のスペクトルデータ



実施例 番 号	NMR スペクトル (CDCl ₃)			MS スペクトル			
	δ H _A	δ H _B	δ H _C	m/e (強度比)			
20	4.71	3.60	2.12, 2.21	147(100)	260(47)	336(12)	484(5, M ⁺)
21	4.85	3.64	2.10, 2.19	147(100)	261(15)	35(5)	529(1, M ⁺)
22	5.28	3.59	2.05	147(100)	166(51)	260(32)	552(8, M ⁺)
23	5.20	3.62	2.12, 2.21	147(100)	245(35)	371(3)	
24	5.20	3.58	2.10	147(100)	166(59)	260(57)	518(16, M ⁺)
25	5.15	—	2.08	147(98)	194(73)	288(34)	546(1, M ⁺)
26	4.65	3.62	2.09, 2.20	70(100)	161(62)	336(24)	498(24, M ⁺)
27	4.87	3.64	2.08, 2.15	70(100)	166(30)	452(11)	526(14, M ⁺)
28	5.30	3.60	2.07, 2.19	70(100)	161(50)	289(30)	566(15, M ⁺)
29	4.80	3.63	2.08, 2.15	91(100)	161(57)	309(22)	553(16)
30	5.08	3.50	2.00, 2.10	70(100)	161(80)	340(20)	532(30, M ⁺)
31	4.68	3.62	2.10, 2.15	70(100)	160(46)	441(5)	532(11, M ⁺)
32	5.20	—	2.07, 2.17	70(95)	161(100)	354(45)	546(75, M ⁺)
33	5.31	3.60	2.18	112(32)	134(100)	463(80)	608(12, M ⁺)
34	5.20	3.61	2.18	134(60)	166(49)	463(100)	574(47, M ⁺)
35	4.69	3.62	2.17	120(53)	134(100)	463(94)	482(62) 574(24, M ⁺)
36	5.28	—	2.02	147(100)	260(57)	302(97)	580(5, M ⁺)
37	5.30	—	2.01	147(100)	252(46)	346(27)	638(4, M ⁺)
38	5.27	3.56	2.02	147(100)	302(43)	446(7)	594(2, M ⁺)
39	5.25	3.54	2.00	147(100)	330(38)	474(4)	622(4, M ⁺)

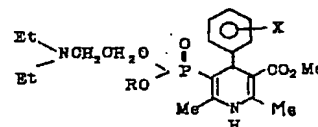
実施例 40 O-β-(N, N-ジエチルアミノ)エチル-O'-メチル 3-メトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-ピリジン-5-ホスホネートの合成

例 O-β-(N, N-ジエチルアミノ)エチル-O'-メチル α-アセチル-(3-ニトロステリル)-ホスホネートの合成

O-β-(N, N-ジエチルアミノ)エチル-O'-メチル アセチルホスホネート 1.5 g, m-ニトロベンズアルデヒド 1.1 g をベンゼン 20 ml に溶解し、触媒量のピリジンを加えて 6 時間還流した。溶媒をトルエン 20 ml におきかえたのち、2-アミノクロトン酸メチル 0.9 g を加えて 12 時間還流した。反応液をアルミナカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで低極性物質を溶出させたのち 1.0 % エタノール-酢酸エチルで目的物を溶離した。収率・物性とスペクトルデータは表 5, 6 に示した。同様にして実施例 41~45 の化合物を得た。

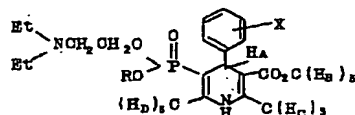
収率及び物性を表 5 に、スペクトルデータを表 6 に記載した。

表 5. 実施例 40~45 の化合物と収率・物性



実施例 番 号	X	R	収 率 (%)	物 性
40	m-NO ₂	Me	7	黄色油状物
41	o-OP ₃	Me	5	・
42	m-OP ₃	Me	9	・
43	o-OP ₃	Me	6	・
44	m-NO ₂	n-Hex	13	・
45	m-OP ₃	n-Hex	15	・

表6. 実施例40~45の化合物のスペクトルデータ



	NMR スペクトル (CDCl ₃)				MS スペクトル			
	H _A δ, J≒10 Hz	H _B δ	H _C δ	H _D δ, J≒5 Hz	m/e (強度比)			
40	4.80	3.50	2.50	2.25	99(100)	166(9)	274(8)	
41	5.27	3.56	2.31	2.25	99(100)	166(9)	260(19)	
42	4.70	3.64	2.32	2.25	99(100)	260(11)	275(4)	470(1, M ⁺)
43	5.16	3.62	2.31	2.25	99(100)	260(23)	274(34)	470(12, M ⁺)
44	4.85	3.62	2.33	2.28	99(100)	166(5)	350(3)	551(1, M ⁺)
45	4.67	3.60	2.29	2.27	99(100)	166(5)	350(3)	540(3, M ⁺)

試験例1

ジヒドロピリジン-5-ホスホネートの薬理作用

(1) カルシウム拮抗作用

モルモット摘出盲腸紐を栄養液中に1gの張力をかけてつるし、安定するのを待つ。栄養液をカルシウムフリー高カリウム溶液に置換し、10~20分後塩化カルシウム10mMを加えて収縮させ、張力が安定してから被検薬を累積的に投与し、50%弛緩させるのに必要な薬量 (ID₅₀: 単位M) を求め、その逆対数値 (1/ID₅₀) を算出した。結果を表7に示した。

(2) 降圧作用

自然発生高血圧ラット (SHR) に対し、化合物を経口投与し、血圧は尾動脈から非観血的に測定した。結果を表7にまとめて記載した。

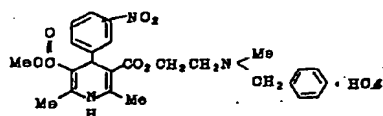
表7. ジヒドロピリジン-5-ホスホネートのカルシウム拮抗作用と降圧作用

化合物	pID ₅₀	薬量 (%)	降圧度 (1)			
			2時間	4時間	6時間	8時間
ニカルジピン 2)	9.54	50	++	++	++	+
ニフェジピン 3)	8.54	50	++	++	++	+
ジルチアゼム 4)	6.84	60	+	—	—	—
実施例11	8.54	60	++	++	++	++
の塩酸塩		50	++	++	++	+
実施例16	8.55	60	++	++	++	++
の塩酸塩		40	++	++	++	+
実施例35	7.65	60	++	++	++	++
の塩酸塩		40	++	++	++	++

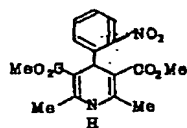
1) 下記の様に、記号により範囲を示した。

— < 10% < 20% < ++ < 50% < +++

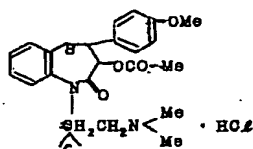
2) ニカルジピン (Nicardipine)



3) ニフェジピン (Nifedipine)



4) ジルチアゼム (Diltiazem)



試験例 2

ジヒドロピリジン-5-ホスホネートの急性毒性

一群5匹のddYマウス(♂4週令)を用い、腹腔内投与による7日後の致死率からリッチフィールド・ウィルコクソン法によってLD₅₀を算出した。結果を表8に記載した。

剤とする。一錠当たりの重量は300mgである。

製剤例2: カプセル剤

成分(1000錠)

実施例11の化合物	5(g)
コーンスターチ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5
	300

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は300mgである。

製剤例3: シロップ剤

成分(2%液)

実施例33の化合物	2.0(g)
白糖	50.0
グリセリン	5.0
香味剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸エチル	0.05

表8 ジヒドロピリジン-5-ホスホネートの急性毒性

化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
ニカルジピン	144
ニフェジピン	220
実施例5の化合物	225
実施例7の化合物	509
実施例11の化合物の塩酸塩	134

製剤例1: 錠剤

成分(1000錠)

実施例11の化合物	5.0(g)
乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0

300

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠

蒸留水 全量100.0gにする量

白糖および活性物質を60gの温水中に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついでこの混合物に水を加えて全量100.0gにした。

製剤例4: 散剤

実施例11の化合物	1.0(g)
乳糖	88.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
	100.0

上記の成分分量を計り、V型混合機に入れ均一に混合した。

特許出願人 日産化学工業株式会社

手続補正書（自発）

昭和60年 10月 7日

特許庁長官 取



1 事件の表示

昭和59年特許願第151782号

2 発明の名称

ジヒドロビリジン-5-ホスホネート誘導体

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 101 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

29 / 194

代表者

草野 操



(連絡先電話番号 0474-65-1111)

4 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄



5 補正の内容

(1) 明細書第3頁下から第3行の「3,4 位」を「3, 5 位」に訂正する。

(2) 明細書第12頁第7行の「2-アミノ」を「3-アミノ」に訂正する。

(3) 明細書第17頁第1行の「2-アミノ」を「3-アミノ」に訂正する。

(4) 明細書第19頁第5行の「実施例2」を「実施例12」に訂正する。

(5) 明細書第19頁第11行の「2-アミノ」を「3-アミノ」に訂正する。

(6) 明細書第20頁の表1の第1行の左から第2欄の「置換性」を「置換基」に訂正する。

(7) 明細書第21頁の表2の下に、「注、化学構造式中の右下端のφはフェニル基を意味する。」を挿入する。

(8) 明細書第22頁第8行の「2-アミノ」を「3-アミノ」に訂正する。

(9) 明細書第25頁第14行の「2-アミノ」を「3-アミノ」に訂正する。

平成 3. 6. 10 発行

手続補正書(自発)

平成 3 年 2 月 / 日



特許庁長官 植松 敏 殿

特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

平 3. 6. 10 発行

昭和 59 年特許願第 151782 号(特開昭
61-30591 号, 昭和 61 年 2 月 12 日
発行 公開特許公報 61-306 号掲載)につ
いては特許法第 17 条の 2 の規定による補正があっ
たので下記のとおり掲載する。 3 (2)

Int. Cl. ' 1	識別 記号	庁内整理番号
C07F 9/58		8619-4H
A61K 31/66	ABU	7431-4C
	ADD	7431-4C

1. 事件の表示

昭和 59 年特許願第 151782 号

2. 発明の名称

シヒドロビリジーン-5-ホスホネート誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

名称 (398) 日産化学工業株式会社

代表者 中 井 武 夫

連絡先電話番号 0474-65-1120 (代)



4. 補正により増加する発明の数 0

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄及び

昭和 60 年 10 月 1 日付提出の手続補正書の

5. 補正の内容の欄



6. 補正の内容

- (1) 明細書第 20 頁の表 1 に記載の構造式中の「置換基」とあるのを「X」と補正する。
- (2) 昭和 60 年 10 月 1 日付提出の手続補正書の 5. 補正の内容の欄の(6)の「置換基」を「X」と補正する。